

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/CN04/001418

International filing date: 06 December 2004 (06.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: CN  
Number: 200410044335.X  
Filing date: 26 May 2004 (26.05.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 24 February 2005 (24.02.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

# 证 明

本证明之附件是向本局提交的下列专利申请副本

申 请 日： 2004. 05. 26

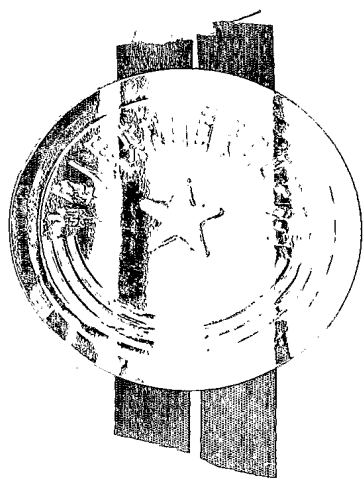
申 请 号： 200410044335X

申 请 类 别： 发明

发明创造名称： 西酞普兰中间体晶体碱

申 请 人： 杭州民生药业集团有限公司

发明人或设计人： 梅汝南、郭殿武、王树龙



中华人民共和国  
国家知识产权局局长

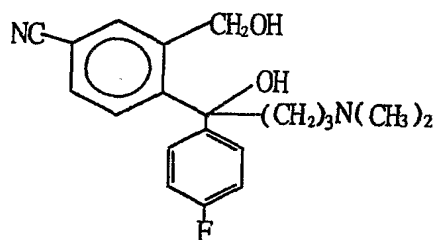
王 荣 川

2005 年 1 月 11 日

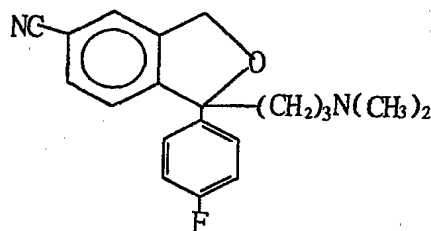
## 权利要求书

### 西酞普兰中间体晶体碱

- 1、制备高纯度西酞普兰的方法，其特征是使开环的西酞普兰碱游离出来并以结晶形式沉淀，可以在适当的溶剂中重结晶一次或一次以上，得到结晶结构式如 I。经过脱水闭环，得到西酞普兰，结构式如 II。



I



II

- 2、按权利要求 1 所述的制备方法，其特征是反应制得的开环西酞普兰（I）游离碱，经过一次或一次以上的重结晶，从而得到高纯度的开环西酞普兰游离碱晶体。
- 3、按权利要求 1 所述的制备方法，其特征是利用这开环游离碱晶体来制备西酞普兰（式 II）。
- 4、一种开环西酞普兰光学异构体拆分的方法，其特征是对两种旋光对映体含量不等（S-对映体大于 50%或 R-对映体大于 50%）的开环西酞普兰进行拆分。将这种西酞普兰溶解于适当的溶剂中制得溶液，向此溶液中加入外消旋的开环西酞普兰碱晶体，在溶液中就会有外消旋的开环西酞普兰晶体（两种旋光性相反的对映体以 50%：50%）析出。从而使得留在母液中的开环西酞普兰的旋光性得以提高。滤去固体，母液浓缩后再加入外消旋的开环西酞普兰碱晶体，经过重复上述过程一次或以上，使得留在母液中的开环西酞普兰的旋光性得以一次或多次提高直到达到旋光性要求为止。
- 5、一种开环西酞普兰光学异构体拆分的方法，其特征是对开环西酞普兰游离碱在适当的溶剂中直接结晶拆分。得到两个旋光性相反的开环

游离碱晶体对映体，其中 S-对映体经过脱水闭环得到 S-西酞普兰。

6、按权利要求 5 所述的制备方法，其特征是将开环的西酞普兰游离碱油状物直接使用，或者按权利 1 的方法制得的提纯了的开环游离碱晶体采用适当的溶剂待其完全溶解后，向此溶液中加入开环的 S-（或 R-）西酞普兰游离碱晶体。诱导结晶得到开环的 S-（或 R-）西酞普兰游离碱晶体。

7、按权利要求 5、6 所述的制备方法，其特征是分离后的母液经过浓缩或直接加入开环的 R-（或 S-）游离碱晶体，析出开环的 R-（或 S-）

游离碱晶体，这母液浓缩后再加入开环的艾司（或 R-）西酞普兰游离碱晶体，再次得到开环的艾司（或 R-）西酞普兰游离碱晶体。此过程多次重复，直到开环的外消旋的西酞普兰游离碱完全被拆分。

8、按权利要求 5、6 所述的制备方法，其特征是结晶拆分得到了开环的艾司和 R 西酞普兰晶体后的母液，可以直接加入开环的外消旋的西酞普兰游离碱，进行拆分。即母液可以反复套用。此时，拆分前的外消旋游离碱优先采用权利 1 方法制得的高纯度开环游离碱西酞普兰晶体。

9、按权利要求、5、6、7、8 所述的制备方法，其特征是拆分得到的 R 开环西酞普兰游离碱，其含有开环的艾司西酞普兰游离碱，可以采用权利 4 或 5 的方法再次拆分。同样拆分得到的 S 开环西酞普兰游离碱，也可以再次拆分，从而得到高纯度的两个开环的对映体。

10、按权利要求、5、6、7、8、9 所述的制备方法，其特征是得到其中的一个开环西酞普兰单旋光性游离碱晶体，经过重结晶或不重结晶，在适当的溶剂中脱水闭环制得高纯度的艾司西酞普兰游离碱。

11、按权利要求 1、4、5 所述的制备方法，其特征是所使用的溶剂可以是能溶解开环的西酞普兰游离碱的所有单一组分或非单一组分的溶剂，例如：甲醇、乙醇等醇类，己烷、庚烷、环己烷等烃类，乙醚、异丙醚等醚类，甲苯等芳香类，乙酸乙酯等酯类等等或多组分的混合溶剂。例如，甲醇与水的混合溶剂。

12、按权利要求 1、4、5 所述的制备方法，其特征是开环的西酞普兰游离碱的结晶也可以不用任何溶剂，直接在油状游离碱中完成。直接得到高纯度的开环的西酞普兰游离碱晶体或具有旋光性的开环西酞普兰游离碱晶体。

- 6
- 13、按权利要求 1-12 所述的制备方法，其特征是利用游离碱在各种溶剂中的溶解度随温度而变化使其析出或者在多组分中随组分的百分比变化而使其析出得到开环的西酞普兰游离碱晶体。
- 14、权利要求 1、5 所述的制备方法，其特征是制备获得的开环的西酞普兰游离碱晶体（外消旋的或拆开的两个旋光体）的纯度重量含量大于 99.7%，尤其是指重量含量大于 99.9%。
- 15、按权利要求 1-14 所述的制备方法，其特征是得到的开环西酞普兰游离碱经过闭环得到合格的外消旋的西酞普兰游离碱和艾司西酞普兰游离碱。
- 16、按权利要求 1-15 所述的制备方法，其特征是闭环后的外消旋的或艾司西酞普兰游离碱经过一般的纯化，或者不经过纯化。外消旋的其重量含量达到 99.5%。尤其是指大于 99.9%。S-对映体大于 98%。
- 17、按权利要求 1-16 所述的制备方法，其特征是制备得到的高纯度的外消旋或艾司西酞普兰游离碱与氢溴酸、草酸、盐酸、磷酸、硝酸、硫酸、柠檬酸等药物可接受的酸成盐，经过或无须重结晶，得到重量含量达到 99.8%以上的西酞普兰盐或艾司西酞普兰盐。
- 18、按权利要求 15、17 所述的方法制备得到的外消旋或艾司西酞普兰游离碱直接用于药物的制备或者用其盐用于药物制备。
- 19、按权利要求 18 所述的制备方法，其特征是可以常用的将外消旋或艾司西酞普兰游离碱或其盐制成片剂、口服液。外消旋或艾司西酞普兰的盐还可以制成注射液。
- 20、一种式 I 的晶体碱，其特征在于包含了式 I 的 S 型、式 I 的 R 型和式 I 的 S 和 R 混合型不同旋光性的晶体。

# 说明书

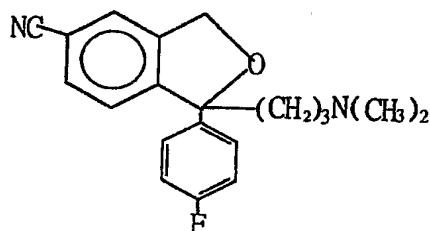
## 西酞普兰中间体晶体碱

### 技术领域

本发明涉及一种著名的抗抑郁症药物西酞普兰的提纯和拆分。

### 发明背景

西酞普兰是一种著名的抗抑郁症药物。是一种选择性的、中枢活性血清素（5-羟色胺，5-HT）再摄取抑制剂，因此具有抗抑郁性，该化合物的抗抑郁活性在一些出版物上早有报道，J. Hyttel, Prog. Neuro-Psycharmacol & Biol. Psychiat. 1982 (6)277-295、A. Gravem Acta Psychiatr Scand, 1987 (75) 478-486。还公布了该化合物在治疗痴呆和脑血管疾病方面所显示的作用。其结构式如下：



西酞普兰首次合成的专利是 1977 年的美国专利 US4136193 和 1979 年的德国专利 2657271。它们给出了西酞普兰的制备方法。西酞普兰作为治疗抑郁症的药物，到目前已经有六十多个国家获准上市。公布的制备西酞普兰各国的专利有很多：

A) .USP4560884<sup>[4]</sup> 以 5-氰基苯酞为起始原料，经过（1）与对溴氟苯和 N, N-二甲基氨基丙基氯两个苯格氏试剂进行反应；（2）反应物在稀酸中水解；（3）用酸闭环反应；（4）提纯后与氢溴酸成盐，即得到西酞普兰。

B) WOP98/19512<sup>[5]</sup> 以 5-氨基苯酞为起始原料，通过两次与格氏试剂反应，水解，脱水闭环，重氮化，与氢溴酸成盐得到西酞普兰。

C) WO9819511<sup>[6]</sup> 以 5-氰基苯酞为起始原料，经过与对溴氟苯格氏试剂反应、水解、硼氢化钠还原、闭环、与第二格格氏试剂反应、即可以得到西酞普兰。

D) WO9930548<sup>[7]</sup> 以苯酐酰氯与吗啉成环, 再与两个格氏试剂反应, 闭环反应, 把五位的环状物脱去而仅存一个甲醛基, 把醛基转化为氰基而得到西酞普兰。

E) WO9819513<sup>[8]</sup> 以苯酐甲酰烷基化合物为起始原料, 经过两次格氏试剂反应水解、闭环而得到西酞普兰。

F) WO0023431<sup>[9]</sup> 以 5-羧基苯酐为起始原料, 与胺类反应再环化, 与两个格氏试剂反应, 水解, 闭环, 氰基化, 与溴化氢成盐而得到西酞普兰。

G) WO0011926<sup>[10]</sup> 以 5-溴苯酐 (溴可以被氯替代) 为起始原料, 通过两次与格氏试剂反应, 水解, 脱水闭环, 氰基化, 最后, 以溴化氢成盐而得到西酞普兰。

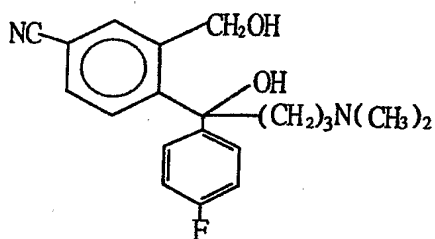
H) WO0012044<sup>[10]</sup> 以 5-氰基苯酐为起始原料, 经过与对氯氟苯格氏试剂反应, 水解, 酯化, 再与第二个格氏试剂反应, 酸水解、用酸闭环反应、提纯后与氢溴酸成盐, 即得到西酞普兰。

制备西酞普兰的方法还有很多, 但是不论采用哪一种方法, 为了得到纯度较高的最终产品, 中间必须经过大量的产品纯化工艺, 尤其是产品中存在的与其结构性质十分相似的杂质, 虽然采用了大量的导致西酞普兰损失的净化程序, 也还是难以除去。

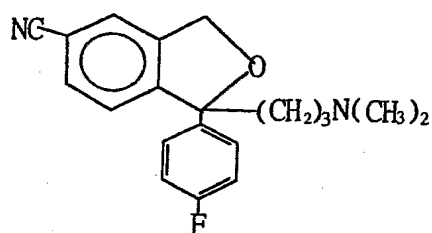
同时, 我们已经知道, 西酞普兰存在两种旋光体: S-西酞普兰和 R-西酞普兰。而在服药后发挥药效的是 S-西酞普兰, 而 R-西酞普兰几乎无效。目前纯的 S-西酞普兰也已经上市, 由于其制备时都是利用手性的有机酸或与开环的西酞普兰游离碱 3-位的甲醇基生成酯, 再利用柱拆分, 或者与开环的西酞普兰上的氨基成盐, 根据溶解度的差异来拆分等等。这些拆分方法虽然很有效, 但是它不仅工艺复杂, 而且收率低, 成本高。

## 发明内容

我们惊奇的发现开环的西酞普兰游离碱是一种无色或白色的晶体。并提供下式 I 化合物的游离碱晶体:



I



II (S-和 R-混合)

首先是我们利用它来提纯开环的游离碱式 I，通过结晶可以十分方便地得到纯度极高的开环的西酞普兰游离碱。本发明的目的是克服现有技术存在的缺陷，公开了一种利用开环的西酞普兰游离碱结晶的方法制备高纯度的开环游离碱晶体，此晶体经过脱水闭环得到高纯度的西酞普兰。或者将高纯度游离碱晶体应用于化学方法的拆分，以利于提高拆分的效率和最终产品的纯度。

根据本发明，发现开环的西酞普兰游离碱与西酞普兰游离碱一样是一种很稳定的白色或无色、针状、有光泽的晶体，其熔点是 46--48℃，其对于开环的西酞普兰游离碱的提纯十分的有效。我们应用美国专利 US4136193 制备得到的开环的西酞普兰游离碱直接在溶剂中结晶，就得到了纯度达到 99.8% 以上漂亮的开环游离碱晶体，此晶体通过溶解于惰性的有机溶剂中使用一般的脱水剂闭环后，又得到了纯度几乎不变的外消旋的西酞普兰游离碱。因此应用此发明来制备高纯度的西酞普兰，不但可以十分便利和有效得提高产品的质量，而且也可以显著得提高产品的收率，也降低了原料药的生产成本。

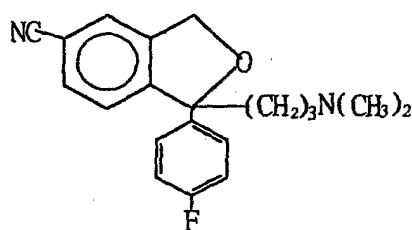
开环的西酞普兰的结晶可以在适当的溶剂中进行，采用的溶剂有甲醇、乙醇、丙酮、乙腈、乙醚、甲苯等和这些化合物的混合物（混合溶剂）：甲醇与水，乙醇与水，丙酮与水，乙腈与水，甲醇与乙腈等。也可以不加入任何溶剂直接在油状的开环西酞普兰游离碱中完成。

其次是我们利用它来拆分开环的西酞普兰游离碱，将两种旋光对映体含量不等（S-对映体大于 50% 或 R-对映体大于 50%）的开环西酞普兰溶解于适当的溶剂中，向此溶液中加入外消旋的开环西酞普兰碱晶体，在溶液中就会有外消旋的开环西酞普兰晶体（两种旋光性相反的对映体以 50%：50%）析出。从而使得留在母液中的开环西酞普兰的旋光性得以提高。滤去固体，母液浓缩后再加入外消旋的开环西酞普兰碱晶体，经过重复上述过程一次或以上，使得留在母液中的开环西酞普兰的旋光



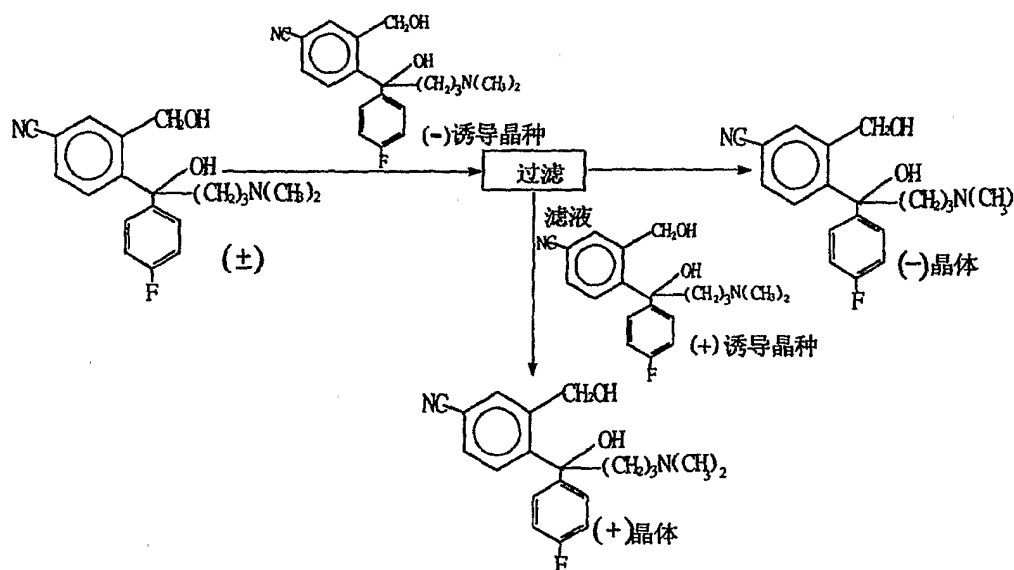
性得以一次或多次提高直到达到旋光性要求为止。

最后的是我们利用它来拆分开环的西酞普兰游离碱，经过将外消旋的开环的西酞普兰游离碱，诱导结晶得到纯度符合要求的 S 和 R 两个对映体，闭环后得到高纯度的艾司西酞普兰（III式）。



III (S-西酞普兰)

拆分的程序示意如下：（可以先拆出 S 型也可以先拆出 R 型）



拆分可以将外消旋的开环的西酞普兰溶解在适当的溶剂中进行，采用的溶剂有甲醇、乙醇、丙酮、乙腈、乙醚、甲苯等和这些化合物的混合物（混合溶剂）：甲醇与水，乙醇与水，丙酮与水，乙腈与水，甲醇与乙腈等。也可以不加入任何溶剂直接在油状的开环西酞普兰游离碱中完成。

在外消旋开环的西酞普兰饱和溶液中，可以先加入 S-（或 R-）晶体诱导结晶，分离得到开环的 S-（或 R-）西酞普兰碱晶体，在母液中再加入 R-（或 S-）晶体

诱导结晶，分离得到开环的 R-（或 S-）西酞普兰碱晶体。

用于拆分的外消旋开环的西酞普兰可以是制备得到的经过纯化或者不纯化的开环的西酞普兰油状物或者其氢溴酸、硫酸、盐酸、草酸等酸式盐。首选利用本专利方法制得的高纯度的外消旋开环的西酞普兰碱晶体，此时用于拆分的溶液可以反复地套用。

### 实施例 1

制备高纯度的外消旋开环的西酞普兰碱晶体

A、 取外消旋开环的西酞普兰油状物 50 克，加入乙醇 150 毫升，加热使其完全溶解，加水 70 毫升混合均匀，冷却后加入晶种室温静置约 24 小时，析出大量的晶体，过滤得到高纯度的外消旋开环的西酞普兰碱晶体 46 克，熔点 46--48℃。含量 99.85%（HPLC，面积归一法），收率 94%以上。

B、 开环的西酞普兰盐酸盐 50 克，加入 400 毫升热水，使其完全溶解，再加入 450 毫升甲苯，以氢氧化钠调节混合液的 PH 值到大于 9，分离除去下层的水溶液，将甲苯溶液干燥后真空除去甲苯得到开环的西酞普兰油状物，加入甲醇 130 毫升，使其完全溶解后，加入 55 毫升水，冷却后加入晶种室温静置约 24 小时，析出大量的晶体，过滤得到高纯度的外消旋开环的西酞普兰碱晶体 42 克，熔点 46-48℃。含量 99.85%（HPLC，面积归一法），收率 93%以上。

### 实施例 2

开环的 S-西酞普兰的拆分

将 50 克含 S-对映体 60%、R-对映体 40%的开环西酞普兰溶解于 2: 1 的甲醇水溶液 120 毫升中，向此溶液中加入外消旋的开环西酞普兰碱晶体少量作为晶种，放置过夜，在溶液中就会有外消旋的开环西酞普兰晶体（两种旋光性相反的对映体以 50%: 50%）析出。过滤，得到外消旋的开环西酞普兰晶体 30 克，除去母液中的溶剂，得到含 S-对映体 85.7%、R-对映体 14.3%的开环西酞普兰。母液浓缩后再加入外消旋的开环西酞普兰碱晶体，经过重复上述过程五次，得到了含 S-对映体大于 98%的开环的 S-西酞普兰。

### 实施例 3

开环的 S-西酞普兰的拆分

取实施例 1 制得的西酞普兰碱晶体 20 克加入甲醇水溶液（2: 1）70 毫升加热

使其完全溶解，冷却后加入开环的 S-西酞普兰诱导碱晶种，静置析出晶体，过滤，用少量的甲醇水洗涤，得到 8.2 克开环的 S-西酞普兰晶体。收率 82%。滤液加入开环的 R-西酞普兰诱导碱晶种，室温静置约 24 小时，析出晶体，过滤得到晶体，用少量的甲醇水洗涤，得到 8 克开环的 R-西酞普兰晶体，收率 80%。

#### 实施例 4

##### 西酞普兰的制备

取实施例 1 得到的西酞普兰碱晶体 20 克加入甲苯 200 毫升，65%的磷酸 80 克，加热在 80℃搅拌 2.5 小时，冷却到 50℃，冰水冷却，用 20%的氢氧化钠溶液中和到 PH10，分离得到甲苯溶液，水洗干燥后，蒸馏除去甲苯，得到西酞普兰 17.5 克，含量 99.65% (HPLC，面积归一法)，收率 86%以上。

#### 实施例 5

##### S-西酞普兰的制备

取实施例 2 得到的开环的 S-西酞普兰晶体 20 克与适当的有机酸经过与实施例 3 一样的操作得到 S-西酞普兰 16.3 克，收率 81.5%。

#### 实施例 6

##### 西酞普兰盐酸盐的制备

将实施例 3 制备得到的西酞普兰 10 克，加热溶解于 40 毫升的 3: 1 的甲醇水溶液中，冷却后用 36%的盐酸调节 PH 值到 6-7。冷却结晶，过滤，洗涤后得到西酞普兰盐酸盐晶体 9.82 克。收率 88.2%，含量 99.77% (HPLC，面积归一法)

#### 实施例 7

##### S-西酞普兰盐酸盐的制备

将实施例 4 制备得到的 S-西酞普兰 10 克，加热溶解于 40 毫升的 3: 1 的甲醇水溶液中，冷却后用 36%的盐酸调节 PH 值到 6-7。冷却结晶，过滤，洗涤后得到 S-西酞普兰盐酸盐晶体 9.1 克。收率 81.8%。